



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 36 072 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**B 82 B 1/00**  
C 12 Q 1/68

⑳ Aktenzeichen: 100 36 072.6  
㉔ Anmeldetag: 19. 7. 2000  
㉕ Offenlegungstag: 31. 1. 2002

DE 100 36 072 A 1

㉑ Anmelder:  
Institut für Physikalische Hochtechnologie e.V.,  
07745 Jena, DE

㉒ Vertreter:  
Pfeiffer, R., Dipl.-Phys. Fachphys. f. Schutzrechtsw.,  
Pat.-Anw., 07745 Jena

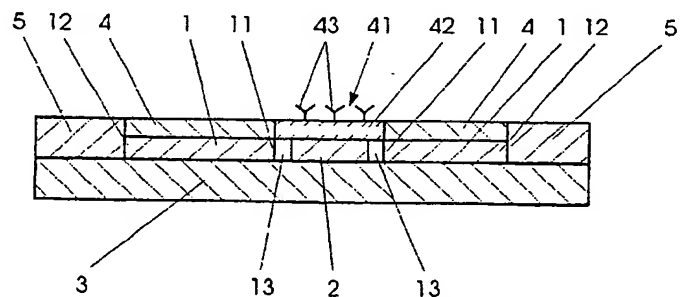
㉓ Erfinder:  
Fritzsche, Wolfgang, Dr., 07743 Jena, DE; Köhler,  
Johann Michael, Dr., 07751 Golmsdorf, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

㉔ Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse

㉕ Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse.

Die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse, anzugeben, die einen kostengünstigen, spezifischen Nachweis der Änderung elektronischer Zustände, insbesondere von Einzelmolekülbindungsereignissen, ermöglicht, wird dadurch gelöst, daß die Vorrichtung aus voneinander beabstandeten Elektroden, einem Träger, einer Grenzschicht und einem Meßmodul besteht, wobei mindestens zwei Nanoelektroden 1 mit einem zwischen ihnen positionierten Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit auf einer Trägerschicht 3 vorgesehen und von einer Abschirmungsschicht 4 überspannt sind, die Nanoelektroden 1 eine Länge im Mikrometerbereich und eine Dicke im Nanometerbereich aufweisen sowie an ihren ersten freien Enden 11 Nanospalte 13 bildend in einem Abstand von 1 bis 5 nm zum Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit positioniert sind und an ihren zweiten freien Enden 12 mit Meßelektroden 5 verbunden sind, die zu einem Meßmodul 6 führen, der Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit einer Fläche von 25 bis 1000 nm<sup>2</sup> entspricht, die Trägerschicht 3 ein elektrisch isolierendes Substrat ist, die Abschirmungsschicht 4 eine Dicke von 10 bis 100 nm besitzt und über dem Bereich ...



DE 100 36 072 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse.

[0002] Seit Jahrzehnten sind Einzelektronenübertragungs- und Einzelektronendetektionsvorrichtungen bekannt, die auf dem Elektronentunneleffekt basieren.

[0003] Bei diesen bekannten Vorrichtungen kann durch ein äußeres polarisierendes Potential sowie durch die Tunnellänge und die Barrierenhöhe zweier Kontakte die Tunnelwahrscheinlichkeit von Einzelladungen von und zu einer kleinen leitfähigen Insel kontrolliert werden.

[0004] Der Nachteil dieser Vorrichtungen ist jedoch, daß sie nur bei sehr tiefen Temperaturen (mK-Bereich bis etwa 5 K) funktionsfähig sind, wodurch sie bspw. den Anforderungen für die Verwendung in der elektronischen Datenverarbeitung zur Realisierung sehr leistungsarmer Schaltprozesse auf kleinstem Raum und bei Raumtemperatur bzw. den Anforderungen für die Verwendung zur Einzelmoleküldetektion auf biologischen und medizinischen Gebiet bei Raumtemperatur nicht gerecht werden.

[0005] Weiterhin ist bekannt, daß die Detektion der Anwesenheit bioaktiver Moleküle (neben den sehr häufig verwendeten optischen Verfahren) auch auf elektrochemischem Wege durch verschiedene Verfahren erfolgen kann.

[0006] Bekannt ist bspw. die Möglichkeit der Messung von Redoxpotentialänderungen bei Biomolekülen, die mit spezifischen Bindungsereignissen, bspw. an Enzymen, einhergehen. Dabei werden die Redoxpotentialänderungen mittels einer mit Biomolekülen versehenen Einzelelektrode und einer Referenzelektrode gemessen (Heller, A., 1992: Electrical connection of enzyme redox centers to electrodes, J. Phys. Chem. 96: 3579–3587).

[0007] Der Nachteil dieser Methode ist, daß nur ein einzelnes elektronisches Ereignis für ein biomolekulares Bindungsereignis eintritt, wobei die Änderung des Redoxzustandes, die bewirkt wird, nur kurzzeitig ist und somit die Detektion jedes individuellen Bindungsereignisses (Einzelmoleküldetektion) blitzartig erfolgen müßte. Dies ist jedoch nicht möglich. Das erhaltene Signal ist lediglich kumulativ, so daß seltene Bindungsereignisse (Einzelmoleküle) mit dieser Technologie nicht detektiert werden können.

[0008] Eine weitere Möglichkeit zur Detektion der Anwesenheit bioaktiver Moleküle auf dem elektrischen Weg stellen die Biosensoren in Form von speziellen Meßelektroden dar.

[0009] Diese speziellen Meßelektroden bestehen im allgemeinen aus einer biomolekülbeschichteten Elektrode, wobei die Biomoleküle auf unterschiedlichste Art und Weise immobilisiert vorliegen können. Dadurch ist es möglich, Peptide, Oligonukleotide, Oligo- und Polysaccharide sowie Lipide, die markiert sind, zu detektieren, bzw. diese als Liganden zu koppeln. Im allgemeinen können mit diesen Biosensoren Antikörper/Antigen-, Antikörper/Hapten-, Saccharid/Lectin-, Protein/Nukleinsäure- und Nukleinsäure/Nukleinsäure-Bindungspaare detektiert werden. Die Detektion der an der speziellen Meßelektrode eintretenden biochemischen Ereignisse erfolgt in ähnlicher Form wie bei der zuvor beschriebenen Technologie, die auf Redoxsystemen beruht, durch Messungen der Potentialänderungen einer Einzelelektrode im Vergleich zu einer Referenzelektrode (Davis, et al., 1995: Elements of biosensor construction, Enzyme Microb. Technol. 17: 130–1035).

[0010] Ein wesentlicher Nachteil dieser konventionellen Biosensortechnologie ist die geringe Sensibilität der Messungen, so daß ein Nachweis von seltenen Bindungsereignissen

oder gar von einer Bindung zwischen zwei Gliedern eines spezifischen molekularen Bindungspaares (Einzelmoleküldetektion) nicht möglich ist.

[0011] Bekannt ist weiterhin die Möglichkeit der Verankerung von spezifischen Antikörpern auf einem Halbleitertor eines Feldeffekttransistors, wobei durch die selektive Bindung von Antigenen an die spezielle Antikörperschicht eine Veränderung in der Ladungsverteilung und damit in der Schaltung des Feldeffekttransistors erfolgt (Liddell, E. und Weeks, I: 1996: Antikörpertechniken, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, S. 156–158).

[0012] Der Nachteil dieser Methoden ist, daß seltene Bindungsereignisse mit diesen Technologien nicht detektiert werden können.

[0013] Zur Zeit existieren nur wenige Methoden, mit denen Bindungen zwischen Molekülen bei niedrigen Konzentrationen oder einzelne Moleküle detektiert werden können. Hierzu gehören u. a. die Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie, die Transmissionselektronenmikroskopie und die Moleküldetektion im Vakuum (Lemieux, B., et al., 1998: Overview of DNA chip technology. Molecular Breeding 4: 277–289).

[0014] Bekannt ist weiterhin, daß die Detektion von Bindungsereignissen zwischen Nukleinsäurebindungspaares durch die Messung von dielektrischen Relaxationsfrequenzen der DNA zur Unterscheidung von hybridisierten und nicht hybridisierten Proben erfolgen kann (Beattie et al. 1993. Clin. Chem. 39: 719–722). Diese Messung ist jedoch sehr aufwendig und erfordert teure Ausrüstungen.

[0015] Ein anderer Weg, hybridisierte und nicht hybridisierte Nukleinsäureproben elektronisch zu unterscheiden, besteht darin, die Geschwindigkeit der Elektronenbewegung entlang der Nukleinsäurestränge zu bestimmen (US 5,780,234). Diese Bestimmung basiert darauf, daß die Anordnung der Pi-Elektronenorbitale in doppelsträngiger Nukleinsäure die Elektronen dazu veranlaßt, sich in doppelsträngiger, also hybridisierter Nukleinsäure schneller zu bewegen als in einzelsträngiger Nukleinsäure (Lipkin et al., 1995: Identifying DNA by the speed of electrons. Science News 147: 117 pp.). Die Zielprobe muß dabei, um diese Elektronenbewegung zu bestimmen, exakt zwischen zwei Molekülen positioniert werden, von denen das eine chemisch so modifiziert ist, daß es als Elektronendonator dient, und das andere so, daß es als Elektronenakzeptor fungiert, so daß ein Elektronenfluß über gekoppelte Elektroden meßbar wird.

[0016] Diese aufwendige Verfahren besitzt den Nachteil, daß sie die Anwendung auf die Detektion von Einzelstrang-Nukleinsäurefragmenten von definierter Länge beschränkt und für weitere Biomoleküle nicht geeignet ist.

[0017] Eine Methode zur elektrischen Detektion von Nanopartikeln ist durch Bezryadin, A., Dekker, C., und Schmid, G., 1997: Electrostatic trapping of single conducting nanoparticles between nanoelektrodes. Applied. Physics Letters 71: 1273–1275, bekannt. Bei ihr werden Nanopartikel in einem Elektrodenspalt gebunden, indem eine Spannung an die Elektroden angelegt wird und das Einfangen des Partikels anhand des fließenden Stromes detektiert wird. Im Gegensatz zu Bindungsereignissen von Biomolekülpaaren erfolgt dabei keine spezifische biochemische Bindung des Nanopartikels, sondern der Partikel wird durch das elektrische Feld an den Elektrodenspalt gebunden.

[0018] Aus einer Arbeit von Braun u. a. (Braun, E., Eichen, Y., Sivan, U. und Ben-Yoseph, G., 1998: DNA templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire. Nature 391: 775–778) ist weiterhin bekannt, daß kurze DNA-Fragmente zwischen zwei mikrostrukturierte Elektroden spannbare sind und diese Moleküle erst nach ihrer

Beschichtung mit Silber eine elektrische Leitfähigkeit zeigen, die jedoch in keinem Zusammenhang mit spezifischen biochemischen Bindungsereignissen von Molekülen steht.

[0019] Durch Alivisatos u. a. (Alivisatos, A., P., Johnsson, K., P., Peng, X., Wilson, T., E., Loweth, C., J., Bruchez Jr., M., P. und Schulz, P. G., 1996: Organization of nanocrystal molecules using DNA. Nature 382: 609–611) wurden Komplexe aus kurzen, einzelsträngigen DNA-Molekülen und ihren komplementären, einzelsträngigen, mit Goldpartikel markierten DNA-Molekülen in Lösung erzeugt und für die elektronenmikroskopische Charakterisierung auf ein TEM-Grid mit Kohlenstoff-Film aufgebracht. Eine elektrische Charakterisierung der Molekülpaarbindung erfolgte dabei nicht.

[0020] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse anzugeben, die bei Raumtemperatur einen kostengünstigen, spezifischen Nachweis des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere von Einzelmolekülbindungsereignissen, ermöglicht.

[0021] Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind durch die nachgeordneten Ansprüche erfaßt.

[0022] Das Wesen der Erfindung besteht darin, daß die Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse, aus mindestens zwei Nanoelektroden, einem zwischen den Nanoelektroden positionierten Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit, wie z. B. ein Metallcluster oder ein konjugiertes  $\pi$ -System, einer Trägerschicht und einer Abschirmungsschicht mit einer abschirmungsfreien dielektrischen Zone über dem Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit aufgebaut ist, und bei dieser Vorrichtung zwischen den Nanoelektroden und dem Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit Tunnelbarrieren in Form von Nanospalten vorgesehen sind, wobei diese Tunnelbarrieren infolge einer elektrostatischen, kapazitiven Kopplung, die bspw. durch einzelne Molekülbindungsereignisse an der elektrodenabgewandten Seite der dielektrischen Schicht auf den Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit einwirkt, von einzelnen Elektronen durchtunnelbar sind. Günstig ist dabei eine Länge der Nanoelektroden im Mikrometerbereich und eine Dicke im Nanometerbereich, wobei der Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit so zwischen den Schmalseiten der Nanoelektroden positioniert ist, daß er über eine Fläche kleiner als  $0,1 \mu\text{m}^2$ , vorteilhafter Weise von 25 bis  $1000 \text{ nm}^2$  den Nanoelektroden gegenüber steht. Die Breite der Nanospalte zwischen den Nanoelektroden und dem Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit beträgt dabei 0,4 bis 5 nm.

[0023] Der Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit ist als Nanoelektrodenstück, als immobilisierte, elektrisch leitende Nanokugel, als immobilisierte elektrisch leitende Nanopartikel in Form von Clustern oder als Molekül mit intramolekular delokalisierten Elektronen (konjugierte  $\pi$ -Bindungen), das ausschließlich über lokalisierte elektronische Bindungszonen mit niedriger Elektronenbeweglichkeit (sigma-Bindungen) von den Nanoelektroden isoliert ist, ausgebildet.

[0024] Die Trägerschicht wird durch ein elektrisch isolierendes Substrat, wie bspw. Glas, gebildet und die Abschirmungsschicht, z. B. eine oxidierte Schicht wie  $\text{SiO}_2$  oder eine biologische Monoschicht, die über dem Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit die elektrostatisch-kapazitiv-abschirmungsfreie Zone aufweist, die bspw. eine dielektrische

Monoschicht ist, besitzt vorteilhaft eine Dicke von 4 bis 100 nm.

[0025] Die Nanoelektroden sind an ihren, den Nanospalten abgewandten Enden mit Meßelektroden verbunden, die zu einem Meßmodul führen.

[0026] Die elektrostatisch-kapazitiv-abschirmungsfreie Zone, die durch eine dielektrische Grenzfläche gebildet ist, kann besonders vorteilhaft mit spezifischen Bindungsstellen, wie bspw. Antikörper oder einzelsträngige Nukleinsäurestränge, versehen sein. Die Kopplung erfolgt dabei nach dem Stand der Technik, im Fall der Antikörper, bspw. über Aminogruppen an eine Isocyanat-substituierte Silanisierungsschicht oder im Fall der Nukleinsäureeinzelstränge, bspw. über Aminogruppen an eine entsprechende Kopplungsschicht.

[0027] Die genaue Nanospaltbreite (Tunnelbarrierenbreite) von 0,4 bis 5 nm wird u. a. durch analoge positionsgenaue Immobilisierung von metallischen Clustern mit einer definierten Größe zwischen 0,4 und 10 nm in der Art und Weise realisiert werden, daß die Nanoelektroden, die eine ursprüngliche Beabstandung von 4 bis 100 nm aufweisen und bspw. nach dem Stand der Technik der Chip-Technologie (Foto- und Elektronenstrahlolithographie, Ätztechnik usw.) z. B. auf Silizium-Wafern mit Gold-Nanoelektroden, realisiert werden, durch die Anlagerung der metallischen Cluster um die erforderliche Länge verlängert werden. Dies geschieht durch spezifische gestreckte Positionermoleküle, bspw. spezifische einzelsträngige DNA, die an die Nanoelektroden gekoppelt sind und die die Tunnelbarriere durchspannen sowie durch die mit den Nanopartikeln versehenen Positioniergruppen; bspw. spezifische DNA-Sonden mit Goldclustern, die spezifisch an die Positionermoleküle binden, so daß die Nanopartikel eine elektrisch leitende Verlängerung der freien Nanoelektrodenenden bilden. Die Tunnelbarrierenbreite ist dabei festlegbar, da die gestreckten Positionermoleküle Elemente tragen, die nicht mit den Positioniergruppen koppeln, so daß clusterfreie Bereiche (elektrische gaps) zwischen den Nanoelektroden und dem Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit in Form der Nanospalte (Tunnelbarrieren) generiert sind.

[0028] Der Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit kann auch durch eine molekülbeschichtete Nanokugel gebildet werden, indem Teile der Molekülbeschichtung spezifische Positioniergruppen tragen, die an das vorgesehene Positionermolekül koppeln, wie es bspw. in Form der nukleinsäurebeschichteten Nanobeads, die spezifische Sequenzabschnitte aufweisen, die an die spezifischen Sequenzabschnitte des Positionermoleküls (Nukleinsäureeinzelstrangtarget) hybridisieren, der Fall ist.

[0029] Die erfindungsgemäße Vorrichtung hat den Vorteil, daß mit ihr durch die elektrostatisch-kapazitive Kopplung zu dem Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit ein Tunneleffekt zwischen den Nanoelektroden bei Raumtemperatur und somit ein Einzelelektronentransport steuerbar ist, was bspw. bei der Detektion einzelner Bindungsereignisse von Molekülen an den vorgesehenen spezifischen Bindungsmolekülen Verwendung findet.

[0030] Die Erfindung soll nachstehend anhand der schematischen Zeichnungen und der Anwendungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen

[0031] Fig. 1 eine mögliche Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung in der Draufsicht,

[0032] Fig. 2 einen Querschnitt entlang der Ebene A-A der Fig. 1,

[0033] Fig. 3 einen Querschnitt entlang der Ebene A-A einer zweiten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,

[0034] Fig. 4 einen Querschnitt entlang der Ebene A-A ei-

ner dritten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

[0035] Die in Fig. 1 gezeigte Ausführungsform einer Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse besteht aus zwei Naoelektroden 1, die jeweils mit ihrem ersten freien Ende 11 in einem Bereich von 4 bis 100 nm voneinander beabstandet sind und einem zwischen ihnen positionierten Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit, die sich auf einer Trägerschicht 3 befinden und von einer Abschirmungsschicht 4 überspannt sind.

[0036] Die Trägerschicht 3 besteht aus einem festen, elektrisch isolierenden Substrat, wie bspw. Glas, mit einer Dicke im Bereich von Mikrometern und dicker.

[0037] Die Abschirmungsschicht 4 besitzt eine Dicke im Bereich von 4 bis 100 nm und weist zumindest über dem Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit eine elektrostatisch-kapazitiv-abschirmungsfreie Zone 41 auf, die durch eine dielektrische Grenzfläche 42 gebildet ist, welche mit spezifischen Bindungsstellen 43 versehen sein kann.

[0038] Die Naoelektroden 1 besitzen eine Länge im mittleren bis oberen Nanometer- oder im Mikrometerbereich und eine Dicke im Nanometerbereich und bilden jeweils mit ihren ersten freien Enden 11 zum Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit Nanospalte 13 mit einer Breite im Bereich von 1 bis 5 nm, indem sie mit ihren Schmalseiten dem Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit gegenüber stehen.

[0039] Die zweiten freien Enden 12 der Naoelektroden 1 sind mit Meßelektroden (5) verbunden, die zu einem Meßmodul 6 führen.

[0040] Der Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit besitzt eine Größe kleiner als  $0,1 \mu\text{m}^2$ , vorzugsweise im Bereich einer Fläche von 25 bis  $1000 \text{ nm}^2$ .

[0041] Die Fig. 2 zeigt in der Querschnittsdarstellung entlang der Ebene A-A der Fig. 1 den schichtweisen Aufbau der Vorrichtung, wobei die Naoelektroden 1, der Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit und die Meßelektroden 5 auf der Trägerschicht 3 liegen und die Naoelektroden 1 von der Abschirmungsschicht 4 überdeckt ist, über dem Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit und den Nanospalten 13 weist diese Abschirmungsschicht 4 die elektrostatisch-kapazitiv-abschirmungsfreie Zone 41 auf, die von einer dielektrischen Grenzfläche 42 gebildet ist.

[0042] Diese dielektrische Grenzfläche 42 ist als Schicht ausgebildet und trägt auf ihrer, dem Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit abweisenden Seite die Bindungsstellen 43 in Form von spezifischen Antikörpern.

[0043] Gefertigt werden die Strukturen, bspw. auf Silizium-Wafern, mittels bekannter Methoden der Chip-Technologie und Molekularbiologie.

[0044] Fig. 3 zeigt eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der die Naoelektroden 1, die zueinander eine ursprüngliche Beabstandung von 4 bis 100 nm aufweisen, durch die an das Positioniermolekül 31 angelagerten Positioniergruppen 7, die leitfähige Nanopartikeln 71 tragen, um die erforderliche Länge hin zu dem Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit verlängert sind. Diese Verlängerung erfolgt durch die spezifischen, gestreckten Positioniermoleküle 31, bspw. spezifische einzelsträngige DNA, die an die Naoelektroden 1 gekoppelt sind, die Nanospalte 13 durchspannen und auf der Trägerschicht 3 gelagert sind sowie durch die mit den Nanopartikeln 71 versehenen Positioniergruppen 7, bspw. spezifische DNA-Sonden mit Goldclustern, die spezifisch an die Positioniermoleküle binden, so daß die Nanopartikel 71 eine elektrisch leitende Verlängerung der freien Naoelektrodenenden 11 bilden.

den. Die Tunnelbarrierenbreite ist dabei festlegbar, da die gestreckten Positioniermoleküle Elemente tragen, die nicht mit den Positioniergruppen koppeln, so daß clusterfreie Bereiche (elektrische gaps) zwischen den Naoelektroden und dem Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit in Form der Nanospalte (Tunnelbarrieren) generiert sind.

[0045] Die Abschirmungsschicht 4 mit der Zone 41, der dielektrischen Grenzfläche 42 und den spezifischen Bindungsstellen 43 ist, wie vorangegangen zu der Fig. 1 ausgeführt, aufgebaut.

[0046] Die Fig. 4 zeigt eine dritte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der, im Gegensatz zur Ausführungsform in Fig. 3, der Bereich 2 mit hoher Elektronenbeweglichkeit durch eine Nanokugel 8 gebildet ist, die auf ihrer Oberfläche die Positioniergruppen 7 und die spezifischen Bindungsstellen 43 in Form einer Nukleinsäurebeschichtung trägt, wobei die dielektrische Grenzfläche 42 bis an die Nanokugel 8 reicht. Dabei trägt die Nanokugel 8, die eine Größe von bspw. 5 nm besitzt, die Positioniergruppen 7 auf der, dem Positioniermolekül 31 und der Trägerschicht 3 zugewandten Seite und die Bindungsstellen 43 auf der ihr entgegengesetzten Seite.

#### Bezugszeichenliste

- 1 Naoelektroden
- 11 erstes freies Ende
- 12 zweites freies Ende
- 13 Nanospalte
- 2 Bereich mit hoher Elektronenbeweglichkeit
- 3 Trägerschicht
- 31 Positioniermoleküle
- 4 Abschirmungsschicht
- 41 abschirmungsfreie Zone
- 42 dielektrische Grenzfläche
- 43 Bindungsstellen
- 5 Meßelektroden
- 6 Meßmodul
- 7 Positioniergruppen
- 71 Nanopartikel
- 8 Nanokugel
- A-A Schnittebene

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Detektion der Änderung des elektronischen Zustandes einer Grenzfläche, insbesondere zur Detektion seltener Einzelmolekülbindungsereignisse, bestehend aus voneinander beabstandeten Elektroden, einem Träger, einer Grenzschicht und einem Meßmodul, **dadurch gekennzeichnet**, daß mindestens zwei Naoelektroden (1) mit einem zwischen ihnen positionierten Bereich (2), der eine Leitung von Elektronen zuläßt, auf einer Trägerschicht (3) vorgesehen und von einer Abschirmungsschicht (4) überspannt sind, wobei
  - die Naoelektroden (1) eine Länge im mittleren bis oberen Nanometerbereich oder im Mikrometerbereich und eine Dicke im Nanometerbereich aufweisen sowie an ihren ersten freien Enden (11) Nanospalte (13) bildend in einem Abstand von 0,4 bis 5 nm zum Bereich (2) positioniert sind und an ihren zweiten freien Enden (12) mit Meßelektroden (5) verbunden sind, die zu einem Meßmodul (6) führen,
  - dem Bereich (2) eine Fläche kleiner  $0,1 \mu\text{m}^2$  gegeben ist,
  - die Trägerschicht (3) durch ein elektrisch isolierendes Substrat gebildet ist,

- die Abschirmungsschicht (4) eine Dicke von 4 bis 100 nm gegeben ist und über dem Bereich (2) und den Nanospalten (13) eine elektrostatisch-kapazitiv-abschirmungsfreie Zone (41) vorgesehen ist, die durch eine dielektrische Grenzfläche (42), welche mit spezifischen Bindungsstellen (43) versehen ist, gebildet ist, so daß infolge einer elektrostatisch-kapazitiven Kopplung mit dem Bereich (2) die Nanospalte (13) von einzelnen Elektronen durchtunnelbar sind. 5
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Nanospalte (13) durch definierte Anlagerung von Positioniergruppen (7), die leitfähige Nanopartikel (71) tragen, an der Trägerschicht (3) einstellbar ist. 10
3. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht (3) an ihrer, den Nanoelektroden (1) zugewandten Seite zumindest zwischen den Nanoelektroden (1) mit Positioniermoleküle (31) versehen ist. 15
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Positioniermoleküle (31) einzelsträngige Nukleinsäuren sind. 20
5. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Positioniermoleküle (31) Bindeproteine sind. 25
6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Bereich (2) durch eine Dünnschicht gebildet ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Bereich (2) durch eine Nanokugel (8) mit einer molekularen Monoschicht gebildet ist. 30
8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Bereich (2) durch eine bindeproteinbeschichtete Nanokugel (8) gebildet ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Bereich (2) durch einzelne Moleküle gebildet ist. 35
10. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Positioniergruppen (7) einzelsträngige Nukleinsäuren oder Bindeproteine sind. 40
11. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß den Nanopartikeln (71) ein Durchmesser von 4 nm bis 10 nm gegeben ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Bindungsstellen (43) durch einzelsträngige Nukleinsäuren gebildet sind. 45
13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Bindungsstellen (43) durch Antikörper gebildet sind. 50

---

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

---

55

60

65

- Leerseite -

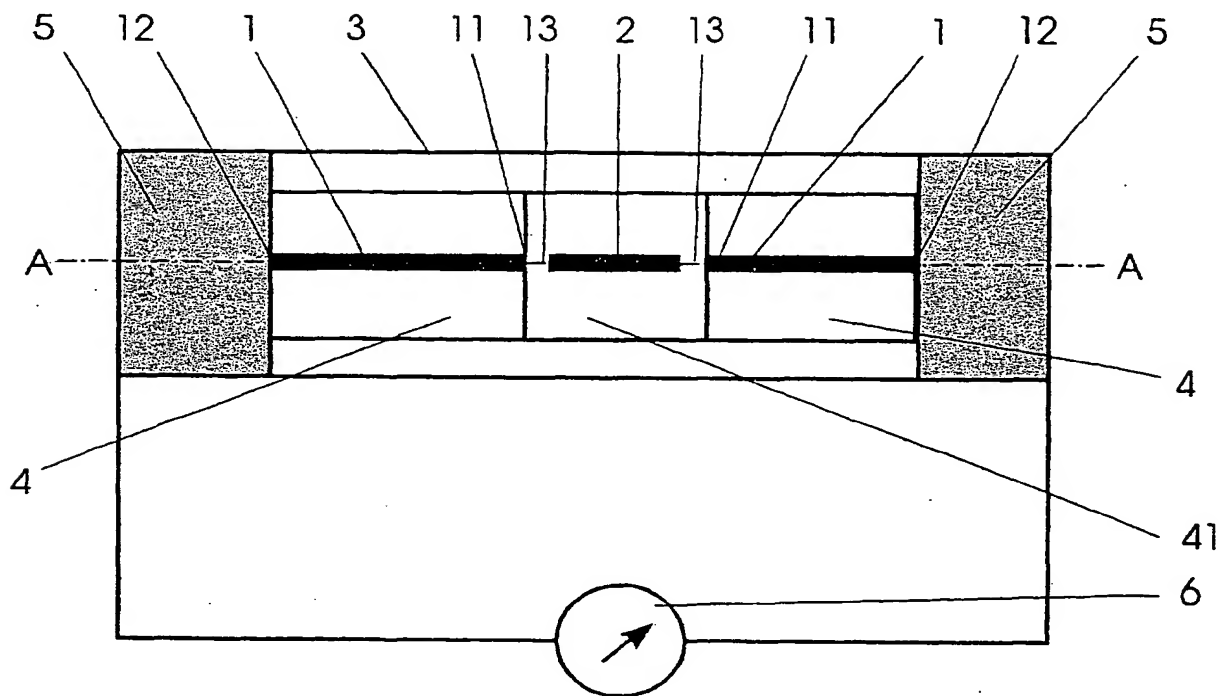


Fig. 1

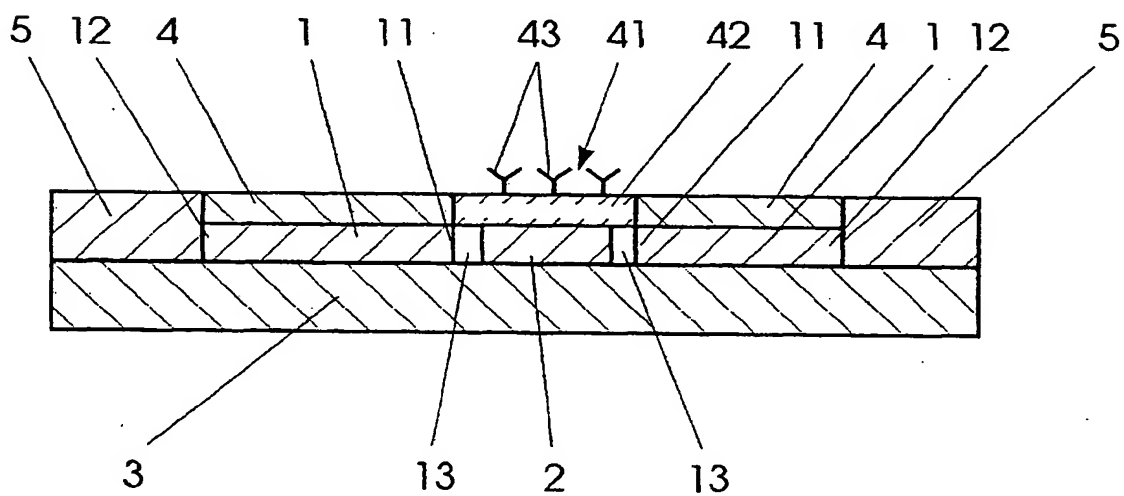


Fig. 2

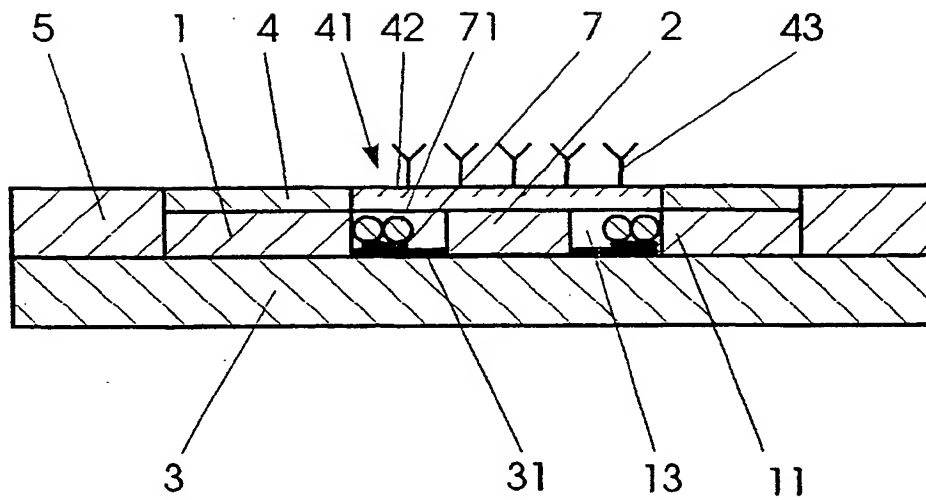


Fig. 3

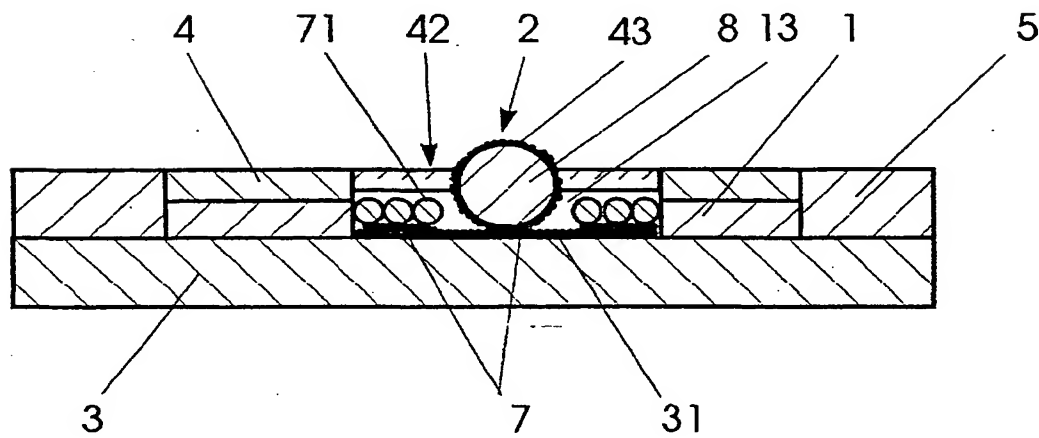


Fig. 4